

Approved For Release STAT
2009/08/31 :
CIA-RDP88-00904R000100130

Dei

Approved For Release
2009/08/31 :
CIA-RDP88-00904R000100130



Вторая Международная конференция
Организации Объединенных Наций
по применению атомной энергии
в мирных целях

A/CONF.32/10/CONF.32/10
CONF.32/10
ORIGINAL FILED IN

Не подлежит оглашению до официального сообщения на Конференции

НЕКОТОРЫЕ ТЕХНИЧЕСКИЕ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ ПРОИЗВОДСТВА РАДИОАКТИВНЫХ ИЗОТОПОВ
И МЕЧЕНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В СССР

В.В.Бочкарев, Е.Е.Кулиш, И.Ф.Тупицын

В наши дни трудно найти такую отрасль науки или техники, в которой изотопные методы не применялись бы в той или иной степени. Одним из важных условий успешного развития этих работ является наличие достаточного количества радиоактивных изотопов и меченых соединений широкой номенклатуры и соответствующего качества.

Обеспечение систематического массового производства радиоактивных изотопов, учитывая чрезвычайно быстрый рост спроса на них, требовало решения целого комплекса организационных и технических проблем.

Некоторые из них будут рассмотрены в настоящем докладе.

Среди методов, используемых для производства изотопов, наибольшее значение, ввиду высокой производительности и простоты технологии, имеет метод нейтронного облучения в реакторе.

Достаточно указать, что из 110 радиоактивных изотопов, выпускаемых в 1958 г., нейтронным облучением получают 92.

В докладе мы ограничимся описанием некоторых методов и технологических приемов, применяемых при производстве изотопов-полуфабрикатов нейтронным облучением и при получении из них меченых соединений.

Особенности технологии производства меченых удобрений, вырабатываемых в количестве порядка нескольких тонн, приготовления меченых соединений биосинтезом, а также вопросы производства источников излучений здесь обсуждаться не будут.

- 11 -

Подготовка материалов к облучению

Одним из наиболее важных вопросов производства изотопов-полуфабрикатов, является выбор радиоактивных видов облучаемых материалов, как с точки зрения получения препаратов с оптимальной удельной активностью и высокой радиохимической чистотой, так и с точки зрения удобства дальнейшей переработки выбранного химического соединения.

Первое условие обычно легко удовлетворить, используя для облучения вещества в элементарном виде. Однако необходимость выполнения второго условия вынуждает в ряде случаев отступать от этого правила. Так, например, в связи с трудностью растворения металлического теллура, при получении изотопа ^{131}Te целесообразно пользоваться двуокисью теллура, хотя при этом полезный объем облучаемого материала значительно снижается. Аналогично обстоит дело и с препаратами, содержащими P^{32} , для приготовления которых используют как элементарный (красный) фосфор, так и пятиокись фосфора, полезный объем которой составляет всего лишь 40%.

Можно указать три основных источника радиохимических загрязнений, возникающих при нейтронном облучении. Это, во-первых, радиоактивные примеси, которые получаются за счет активации посторонних элементов, всегда присутствующих даже в наиболее чистых реактивах. Содержание этих радиоактивных примесей, как правило, может быть уменьшено до приемлемого минимума путем предварительной химической очистки исходных веществ. Большую помощь при этом оказывает активационный анализ, при помощи которого непосредственно выявляются "опасные" примеси.

Примером такой примеси может служить примесь кобальта в образцах окиси железа. Элементарный расчет показывает, что при облучении окиси железа в потоке нейтронов $10^{13} \text{ н/см}^2 \text{ сек.}$ в течение 90 дней, содержание изотопа Co-60 в количестве меньше 1% может быть достигнуто при условии очистки облучаемого образца от примеси кобальта до $10^{-4}\%$.

Вторым источником загрязнений является одновременное образование двух или нескольких радиоактивных изотопов того же элемента.

Рассмотрим, например, получение препаратов Eu-155 по реакции $\text{Sm}^{155} (\text{n}, \gamma) \text{Sm}^{155} \xrightarrow{\beta} \text{Eu}^{155}$.

В качестве исходного материала для осуществления этой реакции

используется окись самария, содержащая, конечно, примесь окиси европия. Как показывает расчет, активность изотопов $\text{Eu}^{152,154}$, образующихся по реакции γ / O_2 / из La^{140} и La^{153} не будет превышать 1% от активности La^{140} , если обеспечить очистку окиси самария от европия до содержания последнего не более чем $10^{-3}\%$.

В случаях резко отличающихся периодов полураспада и подходящих эффективных сечения активации, снижение активности примесей достигается рациональным выбором времени облучения и иногда выдержкой препарата после облучения. Однако этот метод не всегда дает желательные результаты.

Наиболее радикальным способом снижения изотопных загрязнений является использование в качестве исходного материала разделенных стабильных изотопов. Так, например, используя окись железа, обогащенную изотопом Fe^{58} получают препараты Fe^{59} с содержанием Fe^{55} менее 1%. Помимо получения изотопически чистых препаратов, использование разделенных и обогащенных стабильных изотопов позволяет в ряде случаев резко снизить радиохимические загрязнения с одновременным повышением удельной активности препаратов.

В настоящее время имеется возможность выпускать большое число изотопов на основе обогащенного сырья (в том числе железо-55, олово-123, теллур-127, селен-75, кадмий-115 и др.).

Третьим и, пожалуй, наиболее неприятным видом загрязнения является образование новых изотопов в результате активации радиоактивных изотопов (реакции второго и более высоких порядков).

Протеканием реакций высших порядков объясняется образование в препаратах Pu^{238} до 60% Pu^{239} при трехмесячном облучении в реакторе. Особенно существенно эти реакции сказываются при облучении изотопов с большими сечениями активации, таких как, например, Eu^{152} . Попытки получения препаратов Eu^{152} с высокой удельной активностью неизменно кончатся неудачей из-за "выгорания" изотопа Eu^{152} с образованием короткоживущих изотопов европия. Трудности усугубляются тем, что реакции второго порядка еще недостаточно изучены.

Подробные исследования выпускаемой радиоактивной продукции показали, что в результате рационального выбора облучаемого сырья и условий облучения, большинство препаратов имеет достаточную радиохимическую чистоту.

В докладах советских ученых на I-й международной Конференции

8937-106

- 4 -

по мирному использованию атомной энергии и в литературе, опубликованной в последующие годы, были подробно описаны конструктивные особенности ряда ядерных реакторов, работающих в Советском Союзе. Эти реакторы используются также для получения радиоактивных изотопов. Напомним лишь, что облучение может проводиться как в условиях охлаждения материалов обычной и тяжелой водой, так и в сухих каналах.

В целях упрощения загрузки в реактор и выгрузки после облучения, все исходные материалы помещаются в алюминиевые блок-контейнеры (блочники). Размеры блочников варьируют в довольно широких пределах в зависимости от конструктивных особенностей реактора и количества загружаемого материала.

Наличие охлаждающей воды в реакторе и необходимость выдержки и хранения изотопов под водой, вынуждает во многих случаях проводить облучение сырья в надежно герметизированных блочниках (см. рис. 1). Герметизация достигается путем заварки аргоно-дуговой электросваркой. Негерметичные блок-контейнеры, имеющие крышку с резьбой, используются для облучения сырья в "сухих" каналах, в основном, при производстве короткоживущих изотопов (см. рис. 2).

Для сокращения объема фасовочных работ на последующих этапах обработки облученных порций, сырье до облучения расфасовывается на стандартные порции, помещаемые в алюминиевые пеналы (объемом 0,5; 1,0; 10 и 20 см³) и ампулы из безборного стекла.

Некоторые осложнения вызывает облучение материалов с большим эффективным сечением захвата нейтронов. Высокий коэффициент экранирования этих веществ вынуждает принимать специальные меры для обеспечения равномерности облучения. Исходные материалы облучают в виде тонких фольг, определенным образом закрепляемых в блочниках, порошкообразное сырье размещают в мелких ампулах и т.п.

Облучение образцов

Исходное сырье загружается в реакторы для прохождения цикла облучения. При выполнении отдельных заказов, облучение исходных материалов проводится в соответствии с конкретными требованиями заказчиков по удельной и общей активности, а также по срокам поставки.

Условия получения в реакторах изотопов, регулярно производимых в больших количествах, максимально стандартизованы.

- 5 -

По длительности облучения сырья, изотопы выпускаемые серийно, разбиты на следующие группы:

1. Изотопы с периодом полураспада до трех дней (натрий-24, калий-42, иридий-194 и т.д.). Изотопы этой группы, условно называемые "короткоживущими", в свою очередь подразделяются на три подгруппы со временем облучения 6, 9 и 15 часов. Они выдаются заказчикам три раза в неделю.

2. Изотопы с периодами полураспада до 30 дней (фосфор-32, неодим-147, хром-51 и т.д.). Для этих изотопов принята продолжительность облучения в 30 дней.

3. Изотопы с периодом полураспада свыше 30 дней (сера-35, кальций-45 и др.). Длительность облучения изотопов третьей группы составляет 90 дней.

4. Изотопы углерод-14 и хлор-36. Сырье для получения этих изотопов облучается от 6 месяцев до года.

Изотопы-полуфабрикаты, содержащие C-14 и Cl-36, постоянно имеются на складах в готовом виде.

Как известно, плотности нейтронов по радиусу и высоте реактора сильно спадают на границах активной зоны. Поэтому большое значение имеет стандартизация размещения изотопных каналов в реакторе и блоков в каналах. Это достигается использованием для производства изотопов каналов, расположенных в местах с заданной плотностью потока нейтронов и соблюдением стандартных графиков загрузок. Стандартный график составляется обычно, для наиболее массовых изотопов, с оставлением резервных мест для облучения реже потребляемых изотопов. В качестве примера проведем расчет стандартного графика загрузки сырья, для получения изотопов второй группы (P^{32} , Co^{60} , Cr^{51} и др.) на одном из реакторов Главного Управления по использованию атомной энергии. Распределение плотности нейтронов по высоте активной зоны в этом реакторе, дано на рис. 3. Поток нейтронов в центре канала равен $2,5 \cdot 10^{13}$ нейтронов/см²/сек. Для удобства заменим плавную кривую распределения плотности нейтронов ступенчатой линией. Это не вносит существенных искажений (ошибка от такой замены не превышает 5-10%).

Исходные данные для расчета графика загрузки помещены в следующей таблице.

- 6 -

Изотоп	Активность насы- щения в мкюри/г /A _н /	Стандартная ак- тивность по ту в мкюри/г /A /	Коэффициент места $K = \frac{A_{ст}}{A_n}$
P -32	900	850	0,95
Ж -131	69	60	0,87
РВ -86	650	500	0,77

Из данных таблицы и графика распределения плотности нейтронов, получаем стандартный график загрузки для изотопов второй группы.

№ мест в канале	Коэффициент места, K	Количество мест в канале	Изотоп
1,2 16,17	0,6	4	Нерегулярно поставляемые изо- топы 2-ой группы
3 15	0,7	2	
4 14	0,8	2	РВ -86
5,6 13,12	0,9	4	Ж -131
7,8,9,10,11	1,0	5	P -32

Перед началом цикла облучения на основе стандартного графика составляется рабочий график загрузки блочков. Если число мест, отведенных стандартным графиком для какого-либо изотопа, недостаточно, то оно может быть увеличено за счет изотопов, стоящих на соседних местах с более высоким коэффициентом K. Это не вносит существенной погрешности, так как поток изменяется в сторону увеличения, не более, чем на 10%.

При составлении стандартных графиков приходится учитывать наличие в загрузке блочков с сильно поглощающими материалами, так как последние искажают ("внедают") нейтронное поле, (см. рис.4). В силу этого, соседние с такими блочками, места приходится оставлять свободными.

Таким образом, с помощью рационального выбора исходных материалов, стандартизации величины облучаемых порций, а также длительности и условий облучения, удалось добиться достаточно

- 7 -

надежной стандартности по удельной и общей активности выпускаемых изотопов-полуфабрикатов.

Облученные материалы, пригодные для непосредственного использования в качестве источников излучения или меченых молекул, а также изотопы с весьма малыми периодами полураспада, передаются сразу потребителям. В остальных случаях они направляются в специальные препаратационные лаборатории, для дальнейшей переработки, с целью получения меченых соединений и специальных препаратов.

Переработка изотопов-полуфабрикатов.

Типовые приемы

Первым этапом переработки изотопов-полуфабрикатов, поступающих из ядерного реактора и циклотрона, является отделение от материала мишени радиоактивного изотопа элемента, отличного от исходного, или выделение радиоактивного изотопа, находящегося в иной химической форме, чем стабильный изотоп того же элемента мишени. Сюда относятся и случаи выделения дочерних радиоактивных изотопов, возникающих в цепочке распада, как например, ^{99}Tc и ^{131}I . Далее производится введение радиоактивной метки в молекулу требуемого химического соединения, которое нельзя "пометить" путем прямого облучения. Полученные партии радиоактивных препаратов расфасовываются на стандартные порции меньшей активности.

Ниже будут рассмотрены некоторые методы и технологические приемы, применяемые при получении различных групп меченых соединений.

Массовое производство соединений с радиоактивными изотопами характеризуется тем, что в основе технологии серийного выпуска лежат, как правило, лабораторные методы.

Выбор методов и организация технологических процессов, обуславливается наличием тех или иных исходных активных веществ и стремлением обеспечить максимальный выход и наилучшую чистоту продукта при минимальном времени переработки. Помимо этого важную роль играют специфические особенности радиохимического производства. Необходимость одновременной переработки порции радиоактивных веществ активностью в несколько кюри, (а иногда - десятков кюри) - прежде всего выдвигает общее требование обеспечения защиты от излучения и радиоактивных загрязнений, организа-

- 8 -

ции дистанционного управления процессом и соединения герметизированных боксов и замкнутой аппаратуры. Наряду с указанным общим требованием, существенное значение имеют и особенности технологии производства тех или иных групп препаратов, например - с изотопами, обладающими γ -излучением, мягким β -излучением, препаратов с короткоживущими изотопами и т.д. При этом во всех случаях стремятся к максимальному упрощению технологии и избегают применения процедуры, приводящие к заметному снижению выхода конечного продукта. Нежелательна, например, перекристаллизация радиоактивного препарата с целью его очистки от посторонних примесей и т.п.

На различных этапах производства радиоактивных препаратов, используются следующие типовые приемы:

а) растворение изотопов-полуфабрикатов (представляющих собой элементы в свободном состоянии, окислы, углекислые соли металлов и др.) в воде, минеральных кислотах или щелочах с одновременным введением окислителя или без него;

б) выделение радиоактивного соединения, присутствующего в водном растворе в макроконцентрациях, снижающими растворимость реагентами (метилловым и этиловым спиртами, ацетоном и т.п.);

в) использование ионного обмена как в целях выделения изотопов "без носителя", так и для получения меченых неорганических соединений;

г) экстракция радиоактивного вещества растворителями, не смешивающимися с водой;

д) дистилляция летучих радиоактивных веществ.

Перечисленные способы переработки изотопных материалов могут быть проиллюстрированы несколькими примерами из производственной практики препаративных лабораторий.

Желтую кровавую соль, меченую изотопом ^{59}Fe , получают растворением металлического железа в бромисто-водородной кислоте, добавлением избытка неактивного дианистого калия и выделением ферроцианида (^{59}Fe) из водного раствора 80%-ным метиловым спиртом. Использование этого метода вместо обычной перекристаллизации позволяет получить сухую соль с выходом по железу порядка 94% и содержанием основного вещества выше 99%.

Методика синтеза бихромата калия (^{51}Cr) основана на сплавлении исходной окиси хрома (^{51}Cr) с едким кали, с последующим выщелачиванием. Полученный плав растворяют в воде, содер-

- 9 -

жащей небольшое количество H_2O_2 и пропускают через ионообменную колонку с катионитом КУ-2, насыщенным ионами водорода. При этом, наряду с образованием хромовой кислоты, происходит очистка раствора от примесей. Затем хромовую кислоту нейтрализуют до бихромата калия. Выход сухого продукта, содержащего почти 95% бихромата, превышает 98%.

Наряду с широко описанным в литературе методом получения брома-82 экстракцией из облученных нейтронами органических соединений брома (в частности, бромбензола), для получения солей с бромом-82 успешно применяется технология, использующая ионообменный метод. Применение ионного обмена позволяет из облученного нейтронами бромистого бария получать чистые нейтральные растворы бромидов с 85-95%-ным выходом. Процесс проводится с помощью дистанционного управления, в специализированном тяжелом боксе, с комбинированной свинцово-водяной защитой.

Конкретным примером применения метода экстракции может служить получение изотопно-чистого Tc^{-99} в виде пертехнециата калия из молибденового ангидрида, облученного котельными нейтронами. Молибденовый ангидрид переводят в раствор добавлением к нему 3-4 нормального раствора едкого кали в присутствии небольших количеств перекиси водорода. Экстракция технеция (вместе с примесями молибдена и другими гамма-активными примесями) осуществляется путем обработки щелочного раствора метилэтилкетонем в течение одного часа. Процесс проводят внутри свинцового бокса в автоматической экстракционной колонке, схема которой изображена на рис. 5.

Далее все химические и радиохимические примеси рекстрагируют в водную фазу небольшими объемами трех-четырёх молярного раствора углекислого калия. Выход составляет более 99%. Пертехнециат аммония готовят в случае необходимости путем промывания кетонного слоя, содержащего KTCO_4 , крепкими растворами углекислого аммония.

Выделение празеодима-143 и золота-199 из облученных исходных веществ также осуществляется путем применения экстракции органическими растворителями. Так, отделение Pr^{143} от облученного карбоната церия, растворенного в азотной кислоте, основано на экстракции последнего в виде четырехвалентного иона нитрометаном. В качестве окислителя служит озонированный кислород. Выделение Au^{-199} из облученной нейтронами платины производится экстракцией этилаце-

2937-106

- 10 -

татом из солянокислого раствора.

При синтезах неорганических соединений, содержащих атомы ^{131}I , исходят из возможности дистиллировать элементарный иод (или H^{131}I) из водных растворов. В частности, синтез иодата калия, содержащего изотоп ^{131}I без носителя, начинают с растворения облученной нейтронами двуокиси теллура в минимальном количестве 10%-ного раствора КОН и добавления к отфильтрованному раствору избытка H_2S O_4 . В раствор вводят сернокислое железо и элементарный иод отгоняют в приемник, содержащий 1 мг КОН в 30 мл. воды. Полученный таким образом раствор иодида калия "без носителя" окисляют перманганатом калия, а избыток последнего восстанавливают спиртом. Образующаяся двуокись марганца коагулирует при упаривании коллоидного раствора до небольшого объема и отфильтровывается. Выход $\text{K}^{131}\text{IO}_3$ / ^{131}I на исходное изотопное сырье приблизительно 85%. Контроль полноты окисления осуществляется с помощью хроматографии, на бумаге.

Приемы получения некоторых "ключевых" и сложных органических соединений

Весьма важными, в смысле практического применения, являются радиоактивные изотопы элементов, входящих в состав органических соединений - C^{14} , S^{35} , H^3 , P^{32} , Cl^{36} и др.

На основе упомянутых изотопов в СССР производится свыше 280 из 450 регулярно выпускаемых соединений. Столь широкий ассортимент меченых соединений, многие из которых имеют сложное строение, готовят из одного-двух исходных веществ для каждого из упомянутых изотопов. Часто при этом возникает необходимость введения радиоактивных атомов в определенные положения в многоатомной молекуле. Переход к сложным органическим продуктам осуществляется, либо путем разработки рациональной схемы синтеза, либо специальными методами, характерными для технологии изготовления меченых соединений (изотопный обмен, реакции "горячих" атомов, биосинтез).

Особенности работы с мягкими β -излучателями при активностях от сотен микрокури до нескольких кури позволяют вести получение химических соединений, меченых изотопами C^{14} , S^{35} , H^3 , Cl^{36} в лабораториях, оборудованных легкими боксами перчаточного типа.

В производстве органических соединений, меченых изотопом C^{14}

-11-

наибольшее распространение получил синтетический метод. Исходный углекислый барий (C^{14}) превращают в промежуточные "ключевые" соединения (хлористый натрий, карбид бария, метиловый спирт, цанамид бария и др.), которые в свою очередь служат источниками получения разнообразных конечных продуктов. Не ставя своей целью детальное освещение методов перехода от "ключевых" полупродуктов ко все более расширяющемуся кругу органических веществ, приведем схемы синтезов некоторых важных меченых соединений.

На рис. 6 изображена разветвленная схема синтезов симметрично-меченых производных ацетилен-1,2- C^{14} . Как правило, реакции, лежащие в основе схемы рис. 6 обеспечивают эффективное использование изотопов, достаточную простоту синтетических приемов и при меньшей затрате времени, дают возможность получать препараты более высокой удельной активности, чем другие препаративные методы. Например, продолжительность технологического процесса получения бензола 1-6- C^{14} путем полимеризации ацетилена в три-четыре раза меньше, чем при получении бензола 1- C^{14} , причем выход продукта по активности в первом случае в полтора раза выше. Удельная активность бензола 1-6- C^{14} в 3-4 раза превышает удельную активность бензола 1- C^{14} .

Аллиловый спирт 2,3- C^{14} готовят гидратацией пропаргильового спирта, в свою очередь получаемого конденсацией формальдегида с меченым ацетиленом. Этот путь синтеза менее длителен и включает меньшее число стадий, чем способы получения аллилового спирта через пропил или глицерин.

Вполне понятно, что неопределенность положения метки в молекулах лишает изотопные синтезы на основе карбида бария (C^{14}) универсального значения.

Технология производства меченых C^{14} соединений, указанных на рис. 6, предусматривает возможность получения в одном синтезе от десятков микрокири до нескольких кири конечных продуктов. Это означает, что масштабы синтезов в существующих препаративных лабораториях увеличены по сравнению с описанными в литературе в сотни раз. Последнее обстоятельство создаст необходимость специального аппаратного оформления процессов синтеза. Характерным примером служит действующая производственная установка, в которой проводятся начальные реакции схемы рис. 6: - нагревание таблеток карбоната бария (C^{14}), запresseованного с порошкообраз-

- 12 -

ним металлическим магнием, разложение образующегося карбида бария и очистку ацетилена. Общий вид установки, на которой одновременно готовят 10-12 литров чистого ацетилена общей активностью до двух кори, представлен на рис. 7. Схема узла выделения ацетилена из ацетилено-водородной смеси приведена на рис. 8.

В других случаях при увеличении масштабов синтезов целесообразно применять такие методы, при которых реакции с участием газообразных меченых соединений заменены реакциями с твердыми или жидкими промежуточными продуктами. Отметим в этой связи методы получения элементарного углерода (C^{14}) и окиси этилена - 1,2 C^{14} . Ранее углерод (C^{14}) получали в количестве порядка одного миллимоля высокотемпературным восстановлением углекислого газа (C^{14}) металлическим магнием. Осуществление такого синтеза в производственных условиях наталкивается на методические трудности, обусловленные образованием побочных активных продуктов (окиси углерода, карбида кальция), неудобствами эксплуатации громоздкой вакуумной аппаратуры, потерями при улавливании мелкодисперсного углерода. Метод получения элементарного углерода, внедренный в производство, свободен от указанных недостатков. Углерод (C^{14}) образуется при нагревании до $700^{\circ}C$ карбида бария (C^{14}) в атмосфере неактивной окиси углерода, непрерывно подаваемой в зону реакции из газометра. Для удаления окислов бария и магния полученный продукт обрабатывают последовательно соляной кислотой и горячей водой. Выход по активности на исходный карбонат бария составляет 75% при хорошем качестве препарата. Изотопный обмен между элементарным углеродом (C^{14}) и неактивной окисью углерода за время реакции незначителен (менее 1%).

Для синтеза 100%-ной окиси этилена - 1,2 C^{14} целесообразно применять способ, приведенный на схеме рис. 6.

Проверка на количествах 0,2 - 0,5 моля более короткого пути: этилен (газообразн.) \rightarrow этиленхлоргидрин \rightarrow окись этилена, предложенного ранее для наработок 2-5 миллимолей препарата, не дала удовлетворительных результатов.

Так как многие синтезы на основе карбида бария - 1,2 C^{14} многостадийны и длительны, везде, где это возможно, предусмотрено исключение операций выделения и очистки промежуточных меченых соединений. Это позволяет упростить технологический процесс и повысить выход целевого препарата. В качестве примеров можно

- 12 -

указать на синтезы радиомерно меченных C^{14} уксусной кислоты и этилового спирта. После гидратации этилена по Кучерову образуются 2-й-из-и-и водный раствор ацетальдегида; полученный раствор не концентрируют, а либо поперыт окислением перекисью калия и затем выделяет уксусную кислоту -I,2 C^{14} перегонкой с водным паром, либо проводят жидкофазное гидрирование над платиновым катализатором в присутствии небольших количеств хлорного железа.

Изготовление значительной группы органических соединений с определенными радиоактивными метками основывается на введении углерода (C^{14}) в карбоксильную группу карбоновых кислот. Алифатические одноосновные кислоты готовят по известной реакции карбонизации магний бромалкилов радиоактивной двуокиси углерода.

Из примененных синтезов карбоновых кислот на основе цианистого калия (C^{14}) упомянем о синтезах двухосновных кислот (малоновой, янтарной), оксикислот (молочной, глицериновой) кетокислот (пировиноградная) окислением соответствующих нитрилов, в свою очередь, полученных при взаимодействии $KC^{14}N$ с галоидалкилами или галоидоангидридами и кислот.

Типовая схема синтезов представителей различных классов соединений алифатического ряда на основе одноосновных кислот -I- C^{14} показана на рис. 9. Методы синтеза большинства соединений, представленных на этой схеме описаны в литературе. Отличия принятой у нас технологии состоят в увеличении масштабов производства и исключения отдельных промежуточных звеньев синтеза. В частности, заслуживает быть отмеченным, что получение алифатических спиртов-I- C^{14} осуществляют по единой методике - прямым гидрированием соответствующих кислот литийалюминийгидридом (без обычно применяемой этерификации кислот). Это значительно увеличивает выходы спиртов.

Включение атома C^{14} в положение I бензольного кольца производится при конденсации пентаметиленидибромида с этилацетатом-I- C^{14} по методу, позволяющему готовить в последовательно проведенных реакциях толуол, бензойную кислоту и бензол.

На основе простых органических соединений, схемы получения которых описаны выше, в настоящее время производится целый ряд более сложных меченых C^{14} веществ, необходимых для исследований в химии, биологии и медицине. В их число входит фторореагенты, аминокислоты, моносахариды, лекарственные вещества, инсектофунгици-

2891 LFG-2

14 -

ди, стимуляторы роста растений, полимеры. Восточными лабораториями выделены также ВАО соединений меченых S^{34} . Продолжаются работы по освоению производственного выпуска новых утильных соединений.

Значительное место в производстве меченых соединений занимает группа препаратов с изотопом S^{35} . Таких препаратов выпускается свыше 50 наименований.

Первым этапом переработки радиоактивной серы из полученного хлористого бария и различные серосодержащие соединения, в частности, пригодные для введения этого элемента в органические молекулы, является превращение серы в сернокислый барий $BaSO_4$ и восстановление его водородом в BaS^{35} . Окисляя затем сероводород красной кровяной солью, получают элементарную серу с выходом 95-97% и содержанием основного вещества выше 99%. Ввиду высокой удельной активности исходного изотопного сырья (удельная активность BaS и элементарной серы до 40-50 кюри/грамм) большинство синтезов серосодержащих соединений производится в малом масштабе: одновременно загружают десятки или сотни доли грамма, в отдельных случаях - граммы исходных веществ. Для более полного использования изотопа при синтезах меченых соединений, получаемых непосредственным взаимодействием элементарной радиосеры с различными немечеными веществами, берутся небольшие избытки последних.

Выделение и очистку препаратов производят методами осаждения из растворов ($Na_2S_2 \cdot 6H_2O$, $Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$) экстракции органическими растворителями (экстрагирование $KCNs$ ацетоном), дистилляции (S_2Cl_2 , P_2S_5). Указанные видоизменения условий синтеза по сравнению с теми, которые описаны для получения соответствующих немеченых аналогов, обеспечивают высокие выходы соединений, представленных на схеме последовательных синтезов соединений меченых S^{35} (рис. 10), причем продукты получаются совершенно чистыми. Так, выход роданистого калия - S^{35} по активности в расчете на элементарную серу превышает 95%, дисульфида натрия $Na_2S_2 \cdot 6H_2O$ - 90%, тиосульфата натрия - $Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$ - 95%, одноклористой серы (с учетом регенерации не вошедшей в реакцию серы) - 95% и т.п.

Многие соединения, схемы получения которых приведены на рис. 10, в свою очередь, служат исходными продуктами для синтеза

- 15 -

широкого круга меченых S^{35} сложных соединений. в том числе физиологически-активных.

Из тиомочевин S^{35} , например, синтезируют метионин, цистеин, витамин B^1 , сульфазол, меченый в гетероцикле; из треххлористого фосфора S^{35} - тиофос (диэтил-4-нитрофенилтиофосфат), метафос (диэтил-4-нитрофенилтиофосфат); из серной кислоты - сульфамидные препараты (белый стрептоцид, сульфидин); из сероуглерода - тиурам, алкилксантогенаты; из однохлористой серы - $\beta\beta'$ -дихлордиэтилсульфид.

В некоторых случаях радиоактивный изотоп серы S^{35} вводят в молекулу органического соединения путем реакции изотопного обмена между соответствующим веществом и элементарной радиоактивной серой. Таким методом получают, в частности, сероуглерод и тиопентал натрия. (натриевая соль 5,5 - этил (1-метил-бутил) тиобарбитуровой кислоты), причем благодаря высокой удельной активности исходной элементарной серы оказывается возможным получение препаратов достаточно высокой удельной активности.

2007-106
Тритийорганические соединения с определенным положением метки в молекуле синтезируют в существующих лабораториях на основе T_2O или T_2 с любой требуемой активностью по методикам, разработанным для получения дейтеросоединения. Для введения в молекулы атомов трития, применяют реакции восстановления ненасыщенных органических соединений газообразным тритием или тритированным литий-алюминийгидридом, реакции гидролиза металлоорганических соединений и гидратации окисью трития. В случае трития методики всех этих синтезов оказываются даже более простыми, чем в случае дейтерия, так как здесь отсутствует необходимость устранения изотопного обмена в процессе синтеза. Тритированные углеводороды ароматического ряда с нелокализованной меткой (как например, меченные тритием бензол, нафталин) изготавливают методом изотопного обмена водорода между обычным ароматическим углеводородом и жидким аммиаком, меченным тритием, в присутствии амида калия как катализатора.

Защитные боксы, некоторые приспособления и устройства для манипулирования

Используемые в препаративных лабораториях вытяжные шкафы и боксы оборудованы дистанционным управлением или вставными перчатками, герметизированы, обеспечены аэрозольными и газовыми фильтрами, подводками воды, газа, вакуума, электропитания с выведенным

- 16 -

наружу управлением, коммуникациями для слива и сброса отходов.

Обычно применяются два типа защитных вытяжных шкафов и боксов: общего типа, с легко демонтируемой съемной аппаратурой или с универсальным оснащением для проведения различных процессов и специализированные, предназначенные для проведения строго определенных технологических операций, со стационарной аппаратурой и приспособлениями.

На фотографии рис. 11 дан внутренний вид бокса общего типа, используемого для нестандартных и опытных работ с гамма-излучателями.

Для получения многочисленных соединений меченых углеродом, серой и другими β -излучателями обычно применяются "перчаточные боксы" со сменной аппаратурой. Один из боксов такого типа изображен на рис. 12. Специализированные боксы находят применение, главным образом, при серийном выпуске большого числа партий препаратов с гамма-излучением и некоторых препаратов медицинского назначения. Примерами могут служить приведенные на рис. 12, 13, 14, 15 защитные боксы со стационарным оборудованием для получения и расфасовки бромидов с Br^{82} , коллоидного радиоактивного золота, бокс для взвешивания твердых бета-препаратов и фасовочный бокс для бета-активных растворов.

Управление отдельными операциями и технологическими процессами в боксах осуществляется с помощью разного рода механических, электромагнитных, гидравлических и пневмо-захватов и манипуляторов.

Сложные копирующие манипуляторы при работах по получении меченых соединений в настоящее время используются сравнительно мало и главным образом - в защитных шкафах общего типа. Все большее распространение в практике наших препаративных лабораторий находят простые, легкие рассчитанные на определенный круг операций манипуляторы и другие средства "малой механизации". Такие устройства позволяют проводить всевозможные манипуляции с различными предметами, имеющими габариты от нескольких до сотен миллиметров и вес от долей грамма до килограммов, в том числе - с разнообразной химической посудой.

Широкое применение находят также различные вспомогательные дистанционные инструменты (ключи, пинцеты, тигельные щипцы, зеркала на удлиненных рукоятках); приспособления для дистанционной

резки и вскрытия блоков, пеналов и ампул с изотопами-полуфабрикатами, а также для упаковки флаконов и запайки с радиоактивными веществами и т.д.

На рис. 16 приведена фотография одного из типов действующих установок для дистанционной запайки ампул, с управлением, вынесенным на внешнюю стенку защитного бокса.

Для манипулирования с активными жидкостями, при работах с малыми объемами внутри защитных шкафов, широко применяются гидроманипуляторы, пробоботборники, автоматические бюретки и пипетки с дистанционным управлением. На рис. 17 изображена принципиальная схема гидроманипулятора, с помощью которого производится отбор пробы, передача точно отмеренных количеств растворов из одной емкости в другую, расфасовка с дозировками объемов от 0,1 до 100 миллилитров. Гидроманипуляторы снабжены тросовым или пружинным управлением и направляющими трубами в шаровых опорах и могут обслуживать широкую зону внутри защитного шкафа. Для исключения загрязнения запирающей жидкости, находящейся вне защиты, активными растворами, применяются специальные мембранные перегородки, чувствительные к слабым давлениям.

Анализ и измерение активности препаратов

Перед отправкой потребителям, каждый препарат подвергают контролю для проверки соответствия его основных характеристик (физико-химических констант, содержания основного вещества, общей и удельной активности, содержания активных и неактивных примесей) техническим условиям.

Специфика анализируемых объектов заставляет использовать только те методы контроля чистоты препаратов, для которых количества веществ, потребляемых в анализах, минимальны, а продолжительность анализа предельно сокращена.

При количественных определениях основных элементов в радиоактивном веществе используют стандартные, чаще всего, объемные микрометоды анализа. Большие возможности представляют также те методы, в которых химико-аналитический контроль основывается на использовании радиоактивных свойств объектов анализа. Приведем два примера из этой области. Для определения содержания гамма-изомера в моче-

от радионуклида. В качестве СР¹ применяется метод, основанный на разлучении радиолучущего и неактивно химически чистым гамма-излучением. Это и есть его особенность, заключающаяся в выделении радионуклида и определении его содержания в препарате по уменьшению первоначальной удельной активности.

Контроль полноты выделения радионуклида, содержащего радионуклидный изотоп под γ^{131} или носителем, в подат калия обычными аналитическими методами вообще оказывается невозможным из-за недостаточной их чувствительности. В данном случае применен метод хроматографии на бумаге, причем положение зон γ^{131} и γ обнаруживает по активности отдельных участков полоски бумаги. Хроматографирование проводится смесью, состоящей из 80% ацетона и 20% 0,1N водного раствора аммиака. Предварительно зоны идентифицируют путем проявления хроматограмм эталонных неактивных проб (зона K_2^{137} - помощью азотнокислого раствора железа и крахмала, зона K_2^{137} - с помощью подкисленного раствора K_2^{137}).

Для целей количественного определения малых концентраций элементов особенно полезными оказываются спектральный и полирографический методы анализа. Сравнительно экспрессный эмиссионный анализ употребляется, в частности для определения недопустимых загрязнений в препаратах с короткоживущими изотопами, причем ради повышения скорости выполнения анализов из методик исключаются некоторые операции (введение внутреннего стандарта и др.). Отметим, например, что примеси Ca, Mg, Fe, Pb в фармакопейно-чистом хлористом натрии анализируют из одной навески 0,05 г в течение часа с погрешностью $\sim 10\%$.

В качестве примера использования полирографического метода упомянем о схеме анализа соединения, меченных кальцием-45, на содержание 0,001-0,0001% примесей элементов Ca, Pb, Cd, As, Fe, W .

Mo из навески порядка 0,1 г вещества (при этом железо и молибден отделяют от других примесей экстракцией и анализируют колориметрически).

В принимаемых для серийного выпуска меченных лекарственных препаратах и соединениях, используемых в биологических исследованиях, помимо обычного аналитического контроля, производится определение возможных физиологически важных примесей (канцерогенных веществ, мышьяка, бария и др.).

В отдельных случаях, когда вследствие изменений характеристики облучаемых материалов или отклонения от технологического режима на одной из стадий производства обнаруживаются примеси посторонних активных веществ, найдено целесообразным производить доочистку препаратов. Например, доочистку фосфорной кислоты P^{32} и ее солей от гамма-активных примесей производят пропусканием раствора через катионообменную смолу КУ-2.

Радиохимическая чистота выпускаемого препарата устанавливается в необходимых случаях сравнением его радиоактивных характеристик — периода полураспада, типа и энергии излучения, с табличными данными. Состав излучения определяют с помощью бета- и гамма-спектрометров, а также методом поглощения. Большое значение для контроля на отсутствие посторонней гамма-активности имеет метод сцинтилляционной гамма-спектрометрии. Достоинством этого метода является возможность быстрого определения ряда гамма-примесей из одной пробы небольшой активности.

Измерения активности препаратов по гамма-излучению проводят относительным методом, путем сравнения с образцовыми гамма-излучателями. В ряде случаев эти измерения особенно высокоактивных препаратов, производится под водой, с помощью специального устройства. Такое устройство представляет собой выполненную из плексигласа или другого легкого материала воздушную полость в виде усеченной пирамиды, в вершине которой помещается поочередно образцовый излучатель и измеряемый препарат, а в основании находится датчик измерительного прибора — ионизационная камера.

Препараты могут помещаться как с внешней стороны воздушной полости, вплотную к ее тонкой стенке (вакуумированные источники, хранящиеся в водных бассейнах), так и подаваться внутрь нее (обычные препараты). Регистрирующий прибор устанавливается над водяным бассейном (см. рис. 18).

Активность бета-препаратов измеряют одним из абсолютных методов счета, обычно — с помощью газового или сцинтилляционного 4П-счетчика или счетчика с определенным значением телесного угла, газообразных — с помощью специальных установок со счетчиками внутреннего наполнения. Массовые определения активности препаратов, как правило, производят относительным методом, сравнением их с тщательно откалиброванными образцовыми бета-излучателями. Активность жидких препаратов, особенно плохорастворимых, определяют также на

измерительных установках, предварительно откалиброванных с помощью эталонированных растворов.

Во всех случаях, когда это возможно, подготовку проб для измерения активности мягких β -излучателей совмещают с операциями, необходимыми для выполнения анализов на содержание основного вещества в моченом препарате. Например, химический анализ серосодержащих препаратов (S_2Cl_2 , $PSCl_3$, Na_2S_2 , ZnS , CoS , метафоса, тиофоса и др.) производят путем количественного окисления всей серы и осаждения ее в виде $BaSO_4$. Аликвотную часть раствора перед осаждением сульфата бария используют для измерения активности препарата. Определение содержания основного вещества в формальдегиде, ацетальдегиде- C^{14} заканчивают получением осадков с демедоном, которые для измерения активности растворяют в щелочи.

В заключение необходимо отметить, что в СССР ведется интенсивная работа по дальнейшему расширению номенклатуры выпускаемых изотопов и меченых соединений и повышению их качества.

-21 -

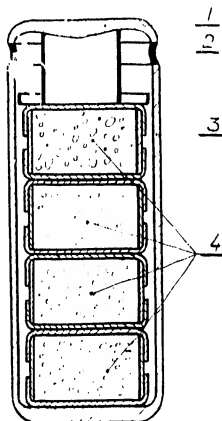


Рис. 1. Разрез герметичного блока. (1-крышка, 2-место сварки крышки с корпусом, 3-корпус, 4-пеналы с облучаемым материалом)



Рис. 2. Негерметичные блоки разных типов

2937-06

-22

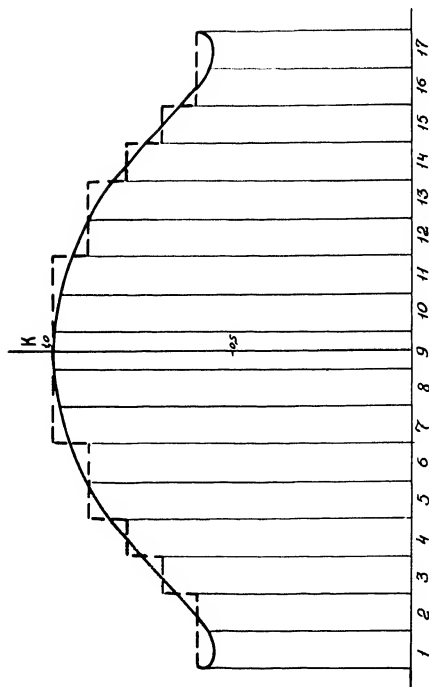


Рис. 3. Распределение плотности нейтронов по высоте активной зоны реактора (цифры внизу обозначают номера блоков, последовательно загруженных в канал)

-23-

2937-106

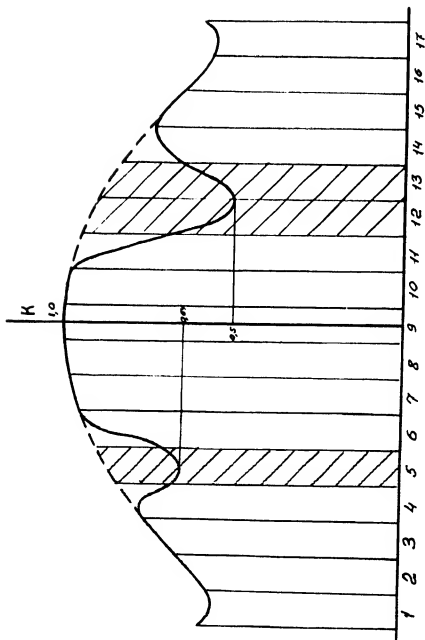


Рис. 4. Схема "внеданий" плотности нейтронов. Спад плотности нейтронов в местах загрузки блоков 5, 12 и 13 вызван наличием в них хлористого калия, сильно поглощающего нейтроны (σ_a хлора - 31,6 барна)

-114-

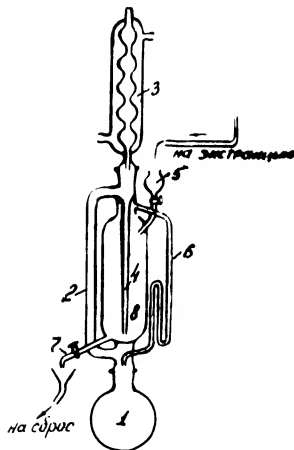


Рис. 5. Схема автоматической экстракционной колонки, используемой для выделения Cs-99 . Растворитель испаряется в колбе (1), пары его поднимаются по трубке (2) и, конденсируясь в обратном холодильнике (3), стекают по трубке (4) в заполненное экстрагированным раствором пространство (8). Барботируя через слой раствора (чем достигается и перемешивание), растворитель поднимается в верхнюю часть сосуда (8), откуда стекает по сифонной трубке (6) вновь в испарительную колбу (1). Раствор на экстракцию подается через воронку (5), удаляется через кран (7). Интенсивность экстракции регулируется нагревом испарительной колбы.

синтезов соединений на основе карбида бария С-14



Рис. 7. Общий вид установки для получения ацетилена - 1,2 С-14



Рис. 7. Общий вид установки для получения ацетилена - 1,2 С-14

-26-

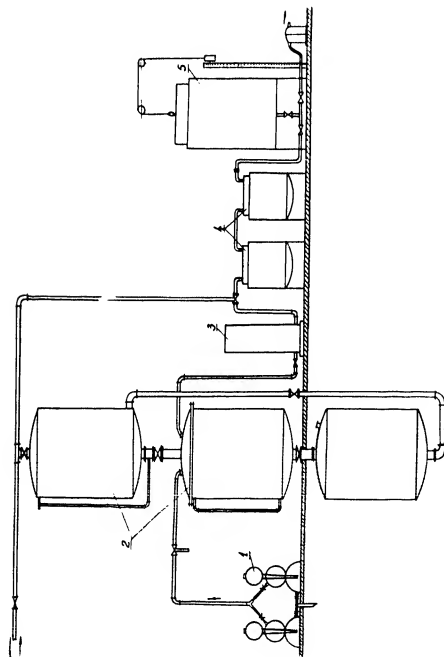


Рис. 8. Схема узла выделения и очистки ацетилена 1, 2, 3-14
(1-аппарат для разложения карбида бария, 2-газомер
для ацетилено-водородной смеси, 3-реометр, 4-ловушка
для конденсации ацетилена, 5-сухой газгольдер для
ацетилена)

СХЕМА
синтезов некоторых соединений на основе карбоновых кислот I-C-14

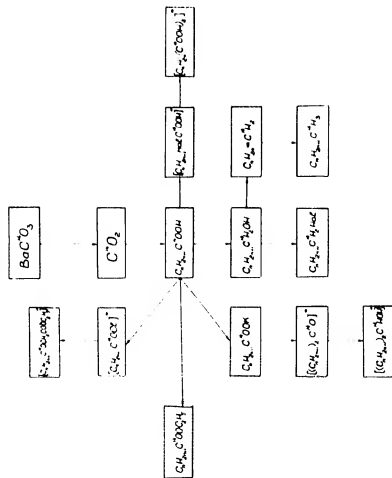


Рис. 9. Схема синтезов органических соединений на основе алифатических карбоновых кислот С1-14

CXEMA

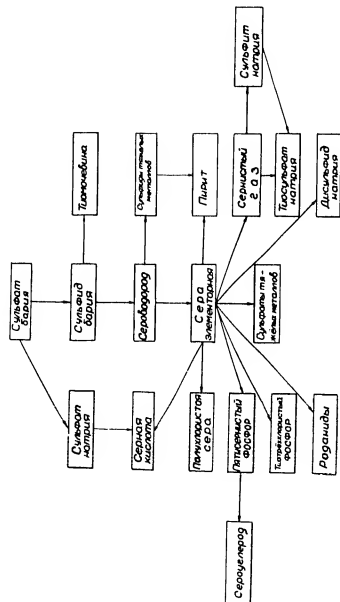


Рис. 10. Схема последовательных синтезов некоторых соединений меченых S^{35}

2449 106



Рис. 11. Внутренний вид бокса для нестандартных и опытных работ с гамма-излучателями.

На снимке видны подъемно-поворотный стол, различные манипуляторы и приспособления. Показано одновременное осуществление восьми различных видов операций с радиоактивными веществами (1-загрузка раствора в ампулу гидроманипулятором, 2-открытие запальной ампулы ключом-стеклорезом, 3-отвличивание крышки блочка с облученным материалом, 4-пересыпание порошка механическим манипулятором, 5-извлечение ампулы при помощи пневмоманипулятора, 6-сбор жидкости, 7-перемещение колес, 8-остывание запальной ампулы).

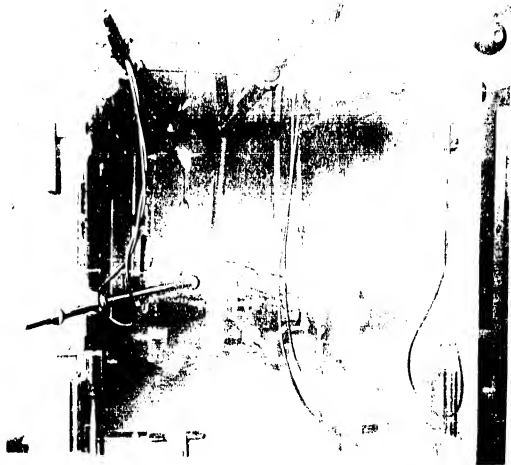


Рис. 12. Специализированный тяжелый бокс с комбинированной свинцово-водяной защитой для получения препаратов брома-82. Толщина слоя воды 160 см (Вид спереди).

1 - Большой пневмозахват для извлечения блока из транспортного контейнера, 2 - ключ для закрепления блока в тисках подъемно-поворотного стола, 3 - подъемно-поворотный стол, 4 - малый пневмозахват для извлечения стеклянной ампулы с изотопом-полуфабрикатом, 5 - приспособление для вскрытия ампулы, 6 - гидроманипулятор, с помощью которого осуществляется заливка дистиллированной воды в ампулу для растворения бромистого натрия из хроматографической колонки в пробирку с серной кислотой для анализа на отсутствие ионов Ba^{2+} , расфасовка бромистого натрия в стеклянные ампулы и отбор проб на анализ, 7 - хроматографическая колонка с катионитом в H^+ -форме, 8 - газовая горелка. Закрытая ампула с бромистым натрием через шпатель стола-3 опускается в транспортный контейнер.

2937-106

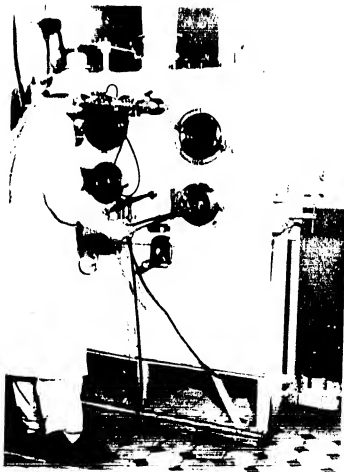


Рис. 13. Защитный бокс для работ с радиоактивным золотом-198. В боксе перерабатывается до 15-20 кюри $Au-198$ одновременно. На передней стенке видны - подвижные смотровые окна из свинцового стекла в сферических опорах, гидро-манипулятор и пневмоманипулятор. Бокс оборудован также подъемно-поворотным столом с электроуправлением и рядом специализированных приспособлений.



Рис.14. Бокс для взвешивания твердых бета-препаратов. В переднем отсеке помещены технические весы, в заднем, отделенном подвижной шторкой, - аналитические весы, снабженные электроприводом для дистанционного управления

-83-

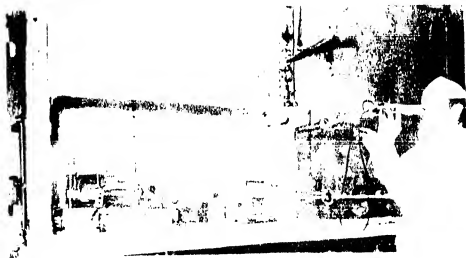


Рис.15. Бокс для расфасовки бета-активных растворов. Препарат с помощью гидроманипулятора фасуется в ампулы, которые затем с помощью рычажного самодержащего захвата, установленного в шаровой опоре устанавливаются в штатив устройства для дистанционной запайки, отдельно изображенного на рис. 18

2937-106

[illegible]

-35-

2939-106

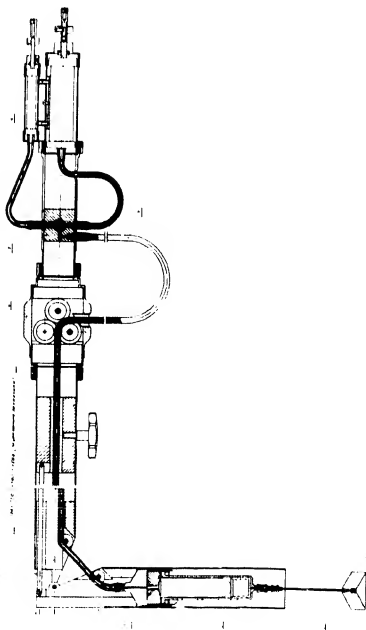


Рис. 17. Принципиальная схема гидроманипулятора



Рис.18. Измерение активности гамма-препаратов под водой

Зак. 2937